

NOUVELLE VOIE DE SYNTHÈSE DES 1,4-DIHYDROISQUINOLEIN-3(2H)-ONES

Said Kitane(1), Leila Chraïbi (2) et Mohamed Soufiaoui (3)*

(1) Ecole Nationale des Industries Minérales, Rabat, Maroc.

(2) Ecole Normale Supérieure de Fes, Fes, Maroc.

(3) Laboratoire de Chimie des Plantes et de Synthèse Organique et Bioorganique,
Département de Chimie, Faculté des Sciences, Rabat, Maroc.

(Received in Belgium 20 July 1992)

Abstract : The 1,3-dipolar cycloaddition of arylazides with 1,2-dihydro-isoquinoline derivatives leads to new triazolonic adducts. The thermolysis of these latter followed to a hydrolysis conducts to 1,4-dihydroisoquinolin-3(2H)-ones. The structure of the adducts and other products are assigned. The regio and diastereospecificity of the cycloaddition reaction are discussed on the basis of ^1H NMR data.

Le grand intérêt des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 réside dans le fait qu'elles constituent une méthode d'élaboration de nombreux composés hétérocycliques souvent difficiles à obtenir par d'autres voies de synthèse. L'action des azides avec les énamines a fait l'objet d'une mise au point exhaustive par Lwowski¹. Les dérivés triazoloniques issus de cette réaction ne sont pas toujours isolables. Shiori et al² ont montré que la condensation du diphenylphosphorylazide avec le 3-pyrrolidino-1,2-dihydrophtalène ne conduit qu'au produit ouvert. Ce clivage touche le cycle triazolonique avec contraction du cycle hexagonal et départ d'une molécule d'azote (schéma 1).

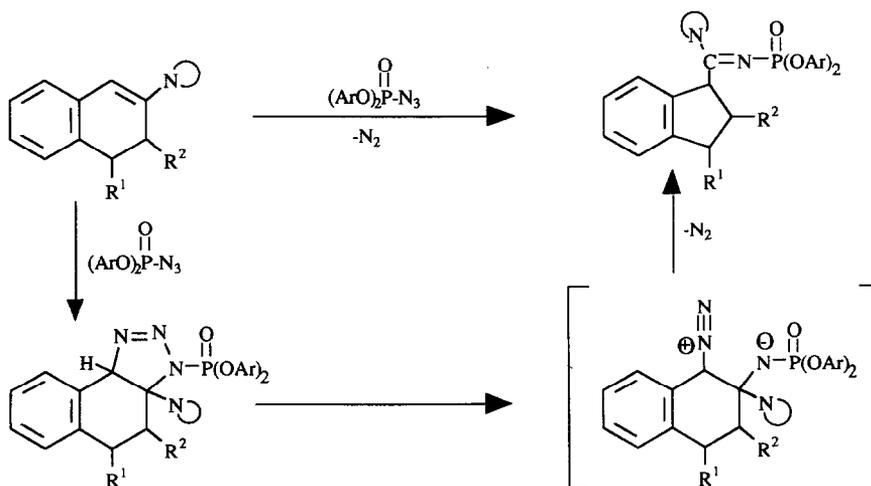


Schéma 1

L'addition des arylphosphorylazides sur les énamines des β -tétralones³ a permis d'isoler quelques structures triazoliques. Les dérivés 1,2-dihydroisoquinoléines, qui sont des énamines avec une double liaison carbone-carbone endocyclique, ont fait l'objet d'étude en cycloaddition dipolaire-1,3 avec les tosylazides. Bailly et al⁴ ont ainsi obtenu les produits **A** et **B** qui résultent de l'évolution des cycloadduits triazoliques (schéma 2).

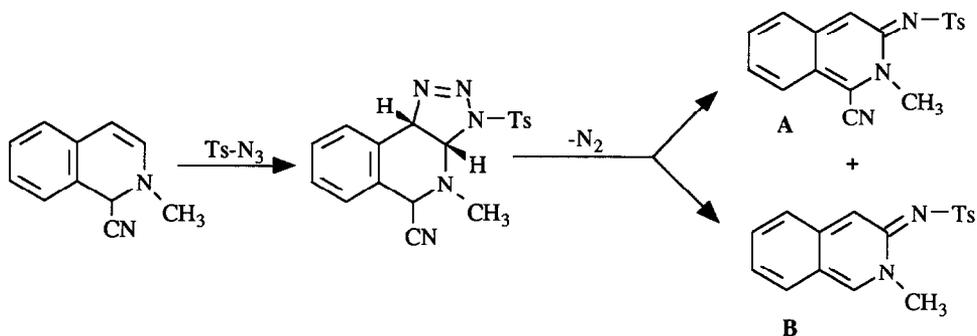


Schéma 2

Résultats

Dans le cadre de la synthèse de nouveaux hétérocycles via la réaction de cycloaddition⁵⁻⁹, nous rapportons l'utilisation de ce type de réaction pour la mise en œuvre d'une nouvelle voie de synthèse des dérivés 1,4-dihydroisoquinoléin-3(2H)-ones **5**¹⁰⁻¹² qui sont des intermédiaires dans la préparation d'alcaloïdes¹³⁻¹⁸. Ces composés peuvent aussi constituer des agents chimiothérapeutiques¹⁹⁻²¹ susceptibles d'avoir des propriétés pharmacologiques²². Cette nouvelle voie de synthèse consiste tout d'abord à faire réagir les azides **2** avec les dérivés 1,2-dihydroisoquinoléines **1**. La thermolyse des adduits triazoliques **3a-3g** permet d'isoler les imines **4** dont l'hydrolyse conduit aux produits **5** recherchés.

I/ Cycloaddition dipolaire-1,3 des azides **2** avec les dérivés 1,2-dihydroisoquinoléines **1**

Les dérivés 1,2-dihydroisoquinoléines **1** réagissent d'une manière quantitative avec le paranitrophénylazide **2a**. Les données spectroscopiques RMN ¹H ont permis de déterminer la structure des cycloadduits obtenus et de les caractériser comme étant des dérivés de 3a,9b,9,8-tétrahydroisoquinolino-[4,3-d]triazoline **3a-3g** (schéma 3).

Le tableau 1 regroupe les paramètres RMN¹H des structures triazoliques. L'examen par RMN du proton du mélange réactionnel brut concentré, n'indique que la présence d'un seul régioisomère **3** d'où la régiospécificité de la réaction. Cette dernière est en accord avec le sens admis quand on fait réagir les azides avec les énamines¹⁻⁴, c'est-à-dire, le carbone C_{9a} se trouve entre les atomes d'azote 1 et 9 et le carbone C_{3a} entre l'atome d'azote 3 et le carbone C_{3b}. La diastéréochimie de la réaction de cycloaddition peut être discutée grâce aux données RMN¹H.

Tableau 1 : Caractéristiques de RMN ^1H des composés 3a-3g.

Composés	(200 MHz), δ en ppm (TMS référence interne); J en Hertz (à 0,5 près); Solvant CDCl_3 .						Protons aromatiques
	R1	R2	H ₈	H _{9a}	H _{3a}		
3 a	-	CH ₃ : 3,20 (s,3H)	HA et HB 3,40 (dd,1H) 3,50 (d,1H) J _{HAHB} =13, J=1,50	5,05 (dd,1H) J _{H3a-H9a} =10,10 J _{H9a-H8} =1,50	5,45 (d,1H) J _{H3a-H9a} = 10,1	6,80-8,40 (m,8H)	
3 b	CH ₃ : 1,10 (d,3H) J=7,49	CH ₃ : 2,35 (s,3H)	3,8 (dq,1H) J=7,49	5,2 (dd,1H) J _{H3-H9a} =13,13 J _{H9a-H8} =0,80	5,38 (d,1H) J _{H9a-H3a} = 11,13	7,10-8,40 (m,8H)	
3 c	CH ₃ : 0,95 (d,3H) J=7,2	CH ₃ : 1,00 (t,3H) CH ₂ : 2,80 (ABX ₃ ,2H) J=7,20	3,80 (dq,1H) J=7,20	5,2 (dd,1H) J=11,50, J=0,80	5,45 (d,1H) J=11,50	6,80-8,40 (m,8H)	
3 d	CH ₃ : 0,65 (t,3H) CH ₂ : 1,25(ABX ₃ ,2H) J=7	CH ₃ : 2,50 (s,3H)	3,40 (Sextuplet, 1H) J=7	5,10 (dd,1H) J=0,80, J=11,60	5,50 (d,1H) J=11,60	7,80-8,30 (m,8H)	
3 e	CH ₃ : 0,56 (t,3H) CH ₂ : (textuplet, 2H) J=7,67	CH ₃ : 1,12 (t,3H) CH ₂ : 2,60 (ABX ₃ ,2H) J=7,17	3,50 (Sextuplet, 1H) J=7,67	5,20 (dd,1H) J=11,45, J=0,80	5,55 (d,1H) J=11,65	7,30-8,60 (m,8H)	
3 f	C ₆ H ₅ -CH ₂ 2,50 (d,2H) J=8,10	CH ₃ : 0,90 (t,3H) CH ₂ : 2,80 (ABX ₃ ,2H) J=7	3,85 (Sextuplet, 1H) J=8,10	5,20 (dd,1H) J=11,55, J=0,65	5,50 (d,1H) J=11,55	6,60-8,40 (m,13H)	
3 g	-	CH ₃ : 1,25 (t,3H) CH ₂ : 2,80 J=7 (ABX ₃ ,2H)	H=5,00 (s,1H)	5,20 (d,1H) J=11,30	5,45 (d,1H) J=11,30	6,50-8,30 (m,13H)	

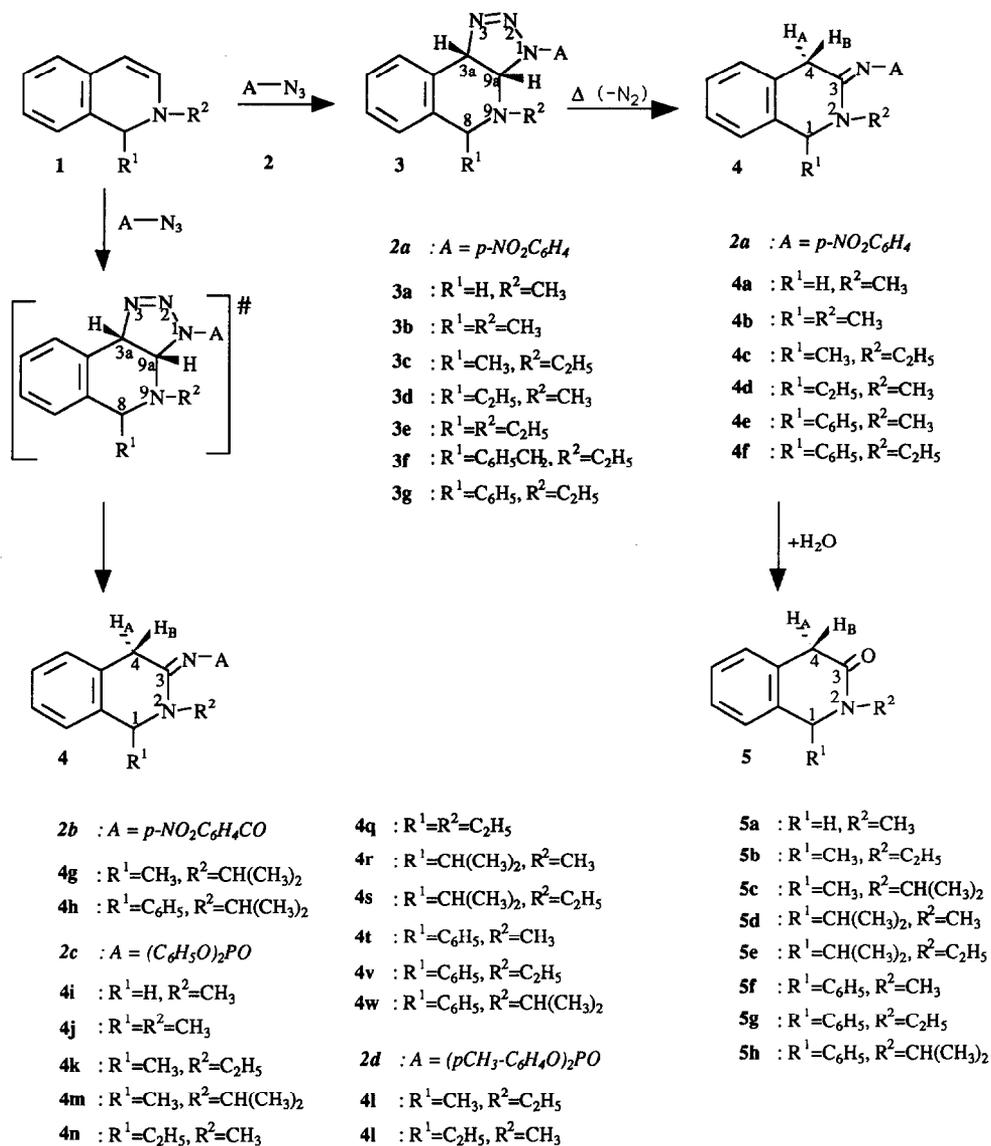


Schéma 3

Les cycloadduits **3** peuvent adopter huit dispositions spatiales possibles (schéma 4). L'existence dans tous les cas d'un couplage $^4J_{\text{H}9\text{a}-\text{H}8}$ compris entre 0,65 et 1,50 Hz est en faveur des structures **1a** et **1b** dans lesquelles les deux protons H_8 et $\text{H}_{9\text{a}}$ sont dans une disposition W quasi coplanaire²³.

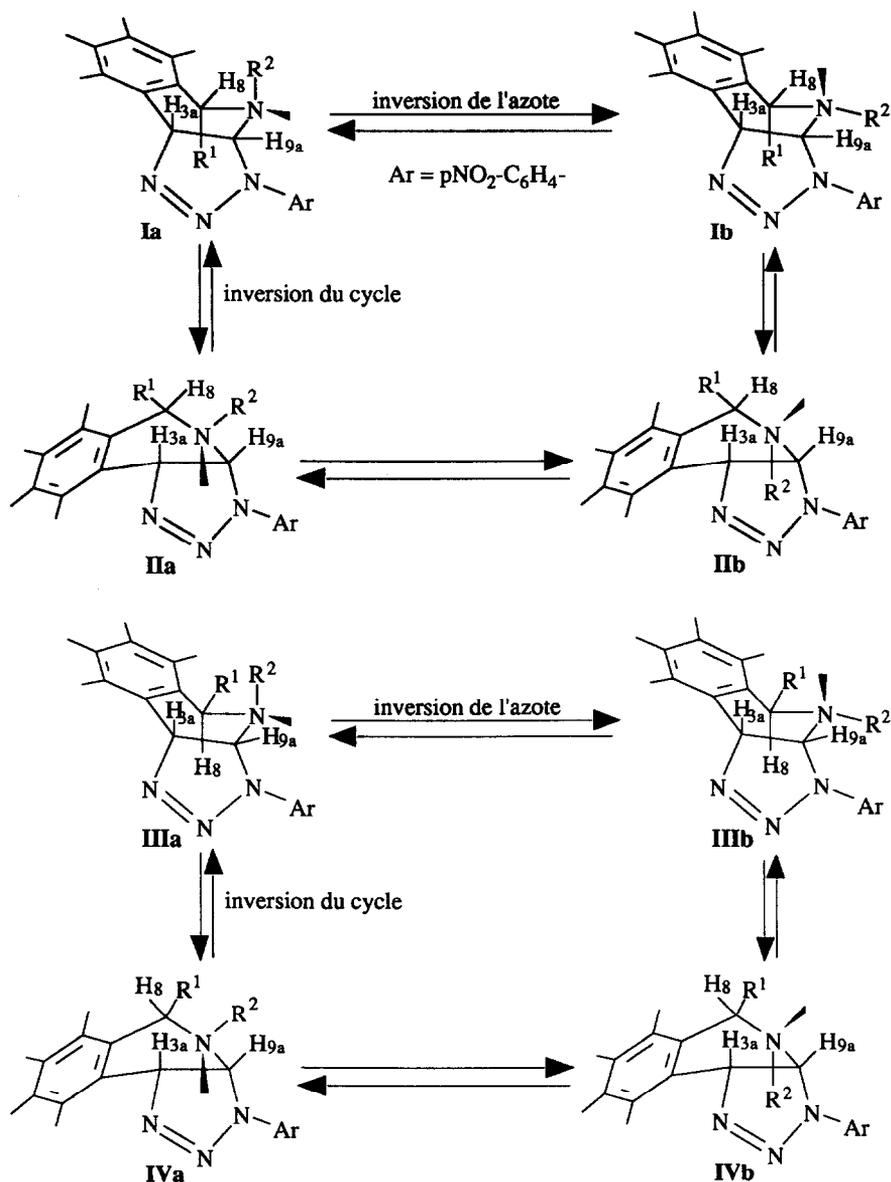


Schéma 4

Les conformères résultant d'une approche anti du dipôle-1,3 par rapport au substituant R^1 ne présentent pas une disposition W pour les protons H_{9a} et H_8 . Compte tenu des travaux de Gibert et al²⁴ d'une part et de Elguero et al²⁵ d'autre part, qui admettent que l'invertomère privilégié est toujours celui qui correspond à l'alternance des substituants pour laquelle les deux groupes R^1 et R^2 sont dans une disposition trans-diaxiale, présentant ainsi le minimum d'interaction stérique, on peut donc retenir l'épimère **Ia** comme structure privilégiée des cycloadduits **3a-3g**. Il ressort de toutes ces données que

l'approche du dipôle-1,3 semble se faire uniquement du côté du substituant R¹ de la 1,2-dihydroisoquinoleine. Nous avons observé le même type d'approche lors de l'étude de l'action des diarylnitrilimines avec les mêmes dipolarophiles²⁶. Toutes les tentatives d'obtention d'un monocristal d'un des adduits **3a-3g** pour confirmer par diffraction RX la structure **Ia**, se sont soldées par un échec.

Le comportement par contre des dipôles-1,3 : **2b, 2c, 2d** vis-à-vis des mêmes dipolarophiles, conduit directement soit aux acylimines **4g-4h** (tableau 2) soit aux imines **4i-4w** (tableau 3) résultant de la transformation *in-situ* des triazolines intermédiaires non isolées. La structure des composés **4** est identifiée par RMN ¹H et se caractérise essentiellement par la non équivalence des deux protons H₄. Sur tous les spectres, nous relevons un système AB pour les deux protons H₄ avec une constante de couplage ²J = 20 Hz.

II/ Détermination de la régiospécificité de la réaction de cycloaddition par voie chimique

La thermolyse des triazolines **3** dans le benzène à reflux pendant trois heures conduit aux imines **4** : 1-alkyl ou 1-aryl-2-alkyl-1-paranitrophényl-3-imino-1,2,4,4-tétrahydroisoquinoleines. Ces imines sont aussi caractérisées en spectroscopie RMN ¹H par la non équivalence des deux protons H₄ : ²J = 20 Hz (tableau 4). L'hydrolyse des imines **4** a permis d'accéder aux dérivés isoquinolin-3-ones **5** avec un rendement élevé. Ces composés sont analogues à ceux préparés par d'autres voies de synthèse¹⁰⁻¹³. Les spectres IR des produits **5** présentent une bande de vibration de valence νC=O à 1650 cm⁻¹. Les paramètres spectroscopiques de RMN ¹H et IR des composés **5** sont regroupés dans le tableau 5. L'obtention des isoquinolin-3-ones confirme la régiospécificité de l'addition des azides **2** sur les dérivés des 1,2-dihydroisoquinoleines.

CONCLUSION

L'action des arylazides avec les dérivés de la 1,2-dihydroisoquinoleine conduit avec de bons rendements aux dérivés triazoliques **3a-3g**. La réaction est régio et diastéréospécifique et l'approche dipôle-dipolarophile s'effectue principalement du côté du substituant R¹. Les adduits adoptent une conformation dans laquelle le cycle triazolique est en position trans par rapport au substituant R² porté par l'atome d'azote isoquinoleinique. La thermolyse des adduits **3** conduit aux imines **4** analogues à celles synthétisées directement par action des arylazides **2b-2d** sur **1**. Les dérivés 1,4-dihydroisoquinolein-3(2H)-ones **5** ont été obtenus par hydrolyse des imines **4i-w** et confirment par là, la régiosélectivité de la réaction de cycloaddition. L'avantage de la synthèse des produits **5** par cette voie réside dans le fait que les trois étapes de la réaction sont quantitatives quelle que soit la nature du groupement R¹, un aryle ou un alkyle. Enfin les imines phosphorylées sont des hétérocycles nouveaux pouvant avoir, éventuellement, une activité biologique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN ¹H sont enregistrés sur un appareil Brüker Spectrospin AC 200 (200 MHz). L'absorption Infra-Rouge est étudiée au moyen d'un spectrophotomètre Beckman IR 33. Les

Tableau 2 : Caractéristiques IR et RMN ¹H des composés 4g et 4h.

Composés	R ₁	R ₂	IR (cm ⁻¹) DC=O DC=N	Rdt en % et Aspect	(200 MHz), δ en ppm (TMS référence interne); J en Hertz (à 0,5 près); Solvant CDCl ₃ .				
					R ₁	R ₂	H ₁	H _A H _B	Har
4 g	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	1630 1600	95 Huile jaune	CH ₃ : 1,52 (d,3H) J=6,85	CH ₃ : 1,25 (d,3H) CH ₃ : 1,45 (d,3H) J=7 CH: 5,30 (h,1H) J=7	4,85 (q,1H) J=6,82	H _A : 4,05 (d,1H) H _B : 4,45 (d,1H) J=19,15	7,13-7,30 (m,4H) 8,2-8,4 (m,4H)
4 h	C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂	1635 1600	96 Huile jaune	C ₆ H ₅	CH ₃ : 1,2 (d,3H) J=6,60 CH ₃ : 1,35 (d,3H) CH: 5,40 (h,1H) J=6,60	5,85 (s,1H)	H _A : 3,90 (d,1H) H _B : 4,50 (d,1H) J=19	6,90-8,50 (m,13H)

Tableau 4 : Caractéristiques de RMN ¹H des composés 4b-4f.

Composés	(200 MHz), δ en ppm (TMS référence interne); J en Hertz (à 0,5 près); Solvant CDCl ₃ .					
	R ₁	R ₂	H ₁	H _A et H _B	Protons aromatiques	
4 b	CH ₃ : 1,40 (d,3H) J=6,50	CH ₃ : 3,20 (s,3H)	4,50 J=6,50 (q,1H)	H _A : 3,40 (d,1H) H _B : 3,70 (d,1H) J=19	6,60-8,30 (m,8H)	
4 c	CH ₃ : 1,45 (d,3H) J=7	CH ₃ : 1,20 (s,3H) CH ₂ : 3,35 (ABX ₃ ,1H) 4,00 (ABX ₃ ,1H) J=7	4,55 J=7 (q,1H)	H _A : 3,45 (d,1H) H _B : 3,65 (d,1H) J=20	6,50-8,30 (m,8H)	
4 d	CH ₃ : 0,99 (t,3H) CH ₂ : 1,90 (ABX ₃ ,2H) J=7,60	CH ₃ : 3,25 (s,3H)	4,53 J=7,6 (t,1H)	H _A : 3,56 (d,1H) H _B : 3,70 (d,1H) J=20	6,60-8,20 (m,8H)	
4 e	-	CH ₃ : 3,25 (s,3H)	5,55 (s,1H)	H _A : 3,55 (d,1H) H _B : 3,70 (d,1H) J=19,20	6,90 (m,2H) 7-7,4 (m,9H) 8,20 (m,2H)	
4 f	-	CH ₃ : 1,25 (t,3H) J=7 CH ₂ : 3,25 et 4,15 (ABX ₃ ,2H) J=7	5,65 (s,1H)	H _A : 3,40 (d,1H) H _B : 3,70 (d,1H) J=20	6,90-8,40 (m,13H)	

Tableau 3 : Caractéristiques de RMN ¹H des composés 4i-4w.

Composés	(200 MHz), δ en ppm (TMS référence interne); J en Hertz (à 0,5 près); Solvant CDCl ₃ .					Protons aromatiques
	R ₁	R ₂	H ₁	H ₄		
4 i	-	CH ₃ : 3 (s,3H)	4,35 (s,2H)	4,10 (s,2H)	6,90-7,40 (m,14H)	
4 j	CH ₃ : 1,30 (d,3H) J=7	CH ₃ : 3 (s,3H)	4,35 (q,1H) J=7	H _A : 3,60 (d,1H) H _B : 4,50 (d,1H) J=20	6,60-7,70 (m,14H)	
4 k	CH ₃ : 1,35 (d,3H) J=7	CH ₃ : 1 (s,3H) CH ₂ : 3,10 et 3,90 (ABX ₃ ,2H)	4,50 (q,1H) J=7	H _A : 3,70 (d,1H) H _B : 4,65 (d,1H) J=20	6,80-7,55 (m,14H)	
4 l	CH ₃ : 1,35 (d,3H) J=7	CH ₃ : 0,65 (s,3H) CH ₂ : 3,10 et 3,90 (ABX ₃ ,2H)	4,40 (q,1H) J=7	3,50 H _A (d,1H) 4,65 H _B (d,1H) J=20	6,50-7,40 (m,12H) CH ₃ de P-tyole 2,20 (s,6H)	
4 m	CH ₃ : 1,35 (d,3H) J=7	CH ₃ : 0,95 (d,3H) J=6,85 CH: 4,90 (q,1H) J=6,85	4,57 (q,1H) J=7	3,70 H _A (d,1H) 4,60 H _B (d,1H) H _A H _B =19,20	6,90-7,40 (m,14H)	
4 n	CH ₃ : 0,75 (s,3H) J=8 CH ₂ : 1,30-2 (m,2H)	CH ₃ : 3 (s,3H)	4,25 (s,1H) J=6	3,6 H _A (d,1H) 4,65 H _B (d,1H) J=20	6,50-7,70 (m,14H)	
4 p	CH ₃ : 0,75 (s,3H) J=7 CH ₂ : 1,80 (m,2H)	CH ₃ : 3 (s,3H)	4,20 (s,1H) J=6	H _A : 3,60 (d,1H) H _B : 4,50 (d,1H) J=20	6,60-7,70 (m,12H) CH ₃ de P-tyole 2,20 (s,6H)	
4 q	CH ₃ : 0,75 (s,3H) J=7 CH ₂ : 1,70 (m,2H) J=7	CH ₃ : 0,95 (s,3H) CH ₂ : 3,10 et 3,95 (ABX ₃ ,2H)	4,30 (s,1H) J=7	H _A : 3,60 (d,1H) H _B : 4,60 (d,1H) J=20	6,80-7,60 (m,14H)	
4 r	CH ₃ : 0,65 (d,3H) CH ₃ : 0,90 (d,3H) J=7 CH: 2 (q,1H) J=6,50 J ₂ =6,20	CH ₃ : 3 (s,3H)	4,05 (d,1H) J=6,2	3,70 H _A (d,1H) 4,50 H _B (d,1H) J=20,20	6,80-7,50 (m,14H)	
4 s	CH ₃ : 0,65 (d,3H) J=7 CH ₃ : 1 (d,3H) J=7 CH: 2 (q,1H) J=7	CH ₃ : 0,90 (s,3H) J=7 CH ₂ : 2,90 et 4,10 (ABX ₃ ,2H) 2 oct	4,10 (d,1H) J=7	3,70 H _A (d,1H) 4,55 H _B (d,1H) J _{H_AH_B} =20	6,90-7,50 (m,14H)	
4 t	-	CH ₃ : 3,05 (s,3H)	5,50 (s,1H)	H _A : 3,80 (d,1H) H _B : 4,70 (d,1H) J=20	6,80-7,60 (m,19H)	
4 u	-	CH ₃ : 3,05 (s,3H)	5,45 (s,1H)	3,70 H _A (d,1H) 4,65 H _B (d,1H) J=20	6,80-7,50 (m,17H) CH ₃ de P-tyole 2,25 (s,6H)	
4 v	-	CH ₃ : 0,85 (s,3H) J=7 CH ₂ : 2,90 et 3,95 (ABX ₃ ,2H)	5,50 (s,1H)	3,75 H _A (d,1H) 4,65 H _B (d,1H) J _{H_AH_B} =20	6,90-7,50 (m,19H)	
4 w	-	CH ₃ : 0,95 (d,3H) CH ₃ : 1,05 (d,3H) J=6,8 CH: 3,05 (q,1H)	5,65 (s,1H)	3,55 H _A (d,1H) 4,65 H _B (d,1H) J=19	7-7,40 (m,19H)	

Tableau 5 : Caractéristiques de RMN ¹H des composés 5a-5h.

Compo- sés	IR ν _{C=O} en cm ⁻¹	(200 MHz), δ en ppm (TMS référence interne); J en Hertz (à 0,5 près); Solvant CDCl ₃ .					Protons aromatiques
		Solvant	R ₁	H1	R2	HA et HB	
5 a	1650	CDCl ₃	-	4,45 (q,2H)	CH ₃ : 3-3,2 (q,3H)	HA = HB : 3,50 (q,2H)	Ar : 6,9-7,2 (m,4H)
		C6D6	-	3,85 (q,2H)	CH ₃ : 2,9 (q,3H)	HA = HB : 3,20 (q,2H)	6,5-7,0 (m,4H)
5 b	1680	C6D6	CH ₃ : 1,33 (d,3H) J=6,63	4,00 (q,1H) J=6,63	-CH ₃ : 1,00 (t,3H) J=7 -CH ₂ : 3-3,8 (ABX ₃ ,2H) J=7	HA : 3,12 (d,1H) J=17,5 HB : 3,45 (d,1H) J=17,5	6,5-7,3 (m,4H)
		C6D6	CH ₃ : 1,03 (d,3H) J=6,8	4,18 (q,1H) J=6,8	-CH ₃ : 0,93 (d,3H) J=6,8 -CH ₃ : 1,15 (d,3H) J=6,8 -CH : 5,10 (h,1H) J=6,8 CH ₃ : 3,05 (q,3H)	HA : 3,05 (d,1H) J=17,5 HB : 3,5 (d,1H) J=17,5	6,6-7,3 (m,4H)
5 d	1680	C6D6	CH ₃ : 0,6 (d,3H) J=6,5 CH ₃ : 0,75 (d,3H) J=6,5 CH : 1,8 (h,1H) J=6,5	3,6 (d,1H) J=7	CH ₃ : 3,05 (q,3H)	HA : 3,35 (d,1H) J=17 HB : 3,55 (d,1H) J=17	6,8-7,3 (m,4H)
		CDCl ₃	CH ₃ : 0,75 (d,3H) J=6 CH ₃ : 1 (d,3H) J=6 CH : 1,95 (h,1H) J=6	3,85 (d,1H) J=7	-CH ₃ : 1,10 (t,3H) J=7 -CH ₂ : 3-4,05 (ABX ₃ ,2H) J=7	HA : 3,3 (d,1H) J=18,5 HB : 3,8 (d,1H) J=18,5	6,8-7,3 (m,4H)
5 f	1680	C6D6	-	4,95 (q,1H)	-CH ₃ : 2,95 (q,3H)	HA : 3,1 (d,1H) J=18 HB : 3,45 (d,1H) J=18	6,6-8,2 (m,9H)
5 g	1675	C6D6	-	5,12 (q,1H)	-CH ₃ : 1,10 (t,3H) J=7 -CH ₂ : 3,05 - 4,10 (ABX ₃ ,2H) ; J=7	HA : 3,2 (d,1H) J=18 HB : 3,42 (d,1H) J=18	6,6-8,8 (m,9H)
		C6D6	-	5,45 (q,1H)	-CH ₃ : 1,00 (t,3H) J=6,7 -CH ₃ : 1,20 (d,3H) J=6,7 -CH : 5,33 (h,1H) J=6,7	HA : 3,2 (d,1H) J=17 HB : 3,5 (d,1H) J=17	6,65-7,60 (m,9H)

échantillons sont examinés par dilution dans CCl_4 pour les produits obtenus sous forme d'huile et par dispersion dans KBr pour les produits solides. Les points de fusion sont pris à l'aide d'un appareil Büchi 510. Les analyses élémentaires sont effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS. L'enregistrement des spectres de masse est effectué au moyen d'un appareil Jeol JMS D100 à un potentiel d'ionisation de 70 eV.

Les dipolarophiles 1-alkyl ou 1-aryl-2-alkyl-1,2-dihydroisoquinoléines **1** ont été préparés selon les protocoles opératoires décrits dans la littérature²⁶. Le paranitrophénylazide **2a** a été synthétisé selon la méthode préconisée par Noelting et Michel²⁷, quant aux arylphosphorylazides **2c** et **2d**, ils ont été obtenus en appliquant le protocole opératoire décrit par Cremlyn²⁸.

1- Condensation du paranitrophénylazide **2a** avec le dipolarophile **1**

Dans un erlenmeier de 50 ml, on place 10 millimoles du composé **2** dans 10 ml d'éther. On introduit, à 0°C et sous agitation magnétique, 10 millimoles de **1a**. Après une heure d'agitation, un solide jaune se dépose. On l'isole par filtration et on le lave avec de l'éther. On obtient ainsi les produits **3a-3g**. La chromatographie sur couche mince (support: gel de silice, éluant: hexane-acétate d'éthyle 80/20) de chacun des produits **3a-3g**, indique la présence d'une seule tache.

3a : F = 132°C; Rdt = 98%; Analyse $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$: Calc. C 62,13; H 4,85; N 22,45; Tr. C 62,20; H 4,91; N 22,40. **3b** : F = 136°C; Rdt = 95%; Analyse $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$: Calc. C 63,15; H 5,26; N 21,67; Tr. C 63,20; H 5,31; N 21,57. **3c** : F = 136°C; Rdt = 95%; Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$: Calc. C 64,09; H 5,64; N 20,77; Tr. C 64,10; H 5,70; N 20,72. **3d** : F = 134°C; Rdt = 96%; Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$: Calc. C 64,09; H 5,64; N 20,77. Tr. C 64,15; H 5,62; N 20,51. **3e** : F = 130°C; Rdt = 97%; Analyse $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$: Calc. C 64,96; H 5,98; N 19,94. Tr. C 65,05; H 6,00; N 19,89. **3f** : F = 142°C; Rdt = 90%; Analyse $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$: Calc. C 69,73; H 5,57; N 16,95. Tr. C 69,78; H 5,61; N 16,88. **3g** : F = 142°C; Analyse $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$: Calc. C 69,17; H 5,26; N 17,54. Tr. C 69,20; H 5,30; N 17,50.

2- Condensation des arylphosphorylazides **2b** et **2c** avec le dipolarophile **1a**

Dans un erlenmeier de 50 ml, on introduit 10 millimoles du produit **1** et 12 millimoles de **2b** ou **2c**. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation magnétique pendant 4 heures à température ambiante. On obtient une huile que l'on purifie par chromatographie sur colonne avec le gel de silice comme support et CHCl_3 comme éluant. On chasse le chloroforme à l'évaporateur rotatif pour recueillir une huile visqueuse. On obtient ainsi les acylimines **4g**, **4h** et les imines **4i-4w**. Seule l'imine **4w** est obtenue sous forme d'un solide.

4i : Rdt = 95%; Analyse $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$: Calc. C 67,35; H 5,36; N 7,14; P 7,91. Tr. C 67,42; H 5,40; N 7,13; P 7,98. **4j** : Rdt = 95%; Analyse : $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$: C 67,24; H 5,66; N 6,90; P 7,63. Tr. C 67,30; H 5,71; N 6,85; P 7,65. **4k** : Rdt = 97%; Analyse $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$: Calc. C 68,57; H 5,95; N 6,67; P 7,38. Tr. C 68,59; H 5,98; N 6,66; P 7,40. **4l** : Rdt = 90%; Analyse $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$: Calc. C 69,64; H 6,47; N 6,25; P 6,92. Tr. C 69,70; H 6,42; N 6,21; P 6,90. **4m** : Rdt = 98%; Analyse $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$: Calc. C 69,12; H 6,22; N 6,45; P 7,14. Tr. C 69,16; H 6,24; N 6,39; P 7,17. **4n** : Rdt = 95%; Analyse $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$: Calc. C 68,57; H 5,95; N 6,67; P 7,38. Tr. C 68,60; H 5,96; N 6,65; P 7,38. **4p** : Rdt = 98%; Analyse $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$: Calc. C 69,64; H 6,47; N 6,25; P 6,92. Tr. C 69,67; H 6,49; N 6,23; P 6,89. **4q** : Rdt = 98%; Analyse $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$: Calc. C 69,12; H 6,22; N 6,45; P 7,14. Tr. C 69,00; H 6,20; N 6,42; P 7,13. **4r** : Rdt = 96%; Analyse $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$: Calc. C 69,12; H

6,22; N 6,45; P 7,14. Tr. C 69,20; H 6,24; N 6,40; P 7,10. **4s** : Rdt = 95%; Analyse C₂₆H₂₉N₂O₃P : Calc. C 69,64; H 6,47; N 6,25; P 6,92. **4t** : Rdt = 95%; Analyse C₂₈H₂₅N₂O₃P : Calc. C 71,79; H 5,34; N 5,98; P 6,62. Tr. C 71,80; H 5,36; N 5,96; P 6,64. **4u** : Rdt = 90%; Analyse C₃₀H₂₉N₂O₃P : Calc. C 72,58; H 5,85; N 5,65; P 6,25. Tr. C 72,56; H 5,86; N 5,67; P 6,23. **4v** : Rdt = 90%; Analyse C₂₉H₂₇N₂O₃P : Calc. C 72,20; H 5,60; N 5,81; P 6,43. Tr. C 72,60; H 5,88; N 5,60; P 6,20. **4w** : F = 105°C (éther); Rdt = 90%; Analyse C₃₀H₂₉N₂O₃P : Calc. C 72,58; H 5,85; N 5,65; P 6,25. Tr. C 72,60; H 5,88; N 5,60; P 6,20.

3- Thermolyse des triazolines 3

Dans un ballon de 50 ml muni d'un réfrigérant et équipé d'une arrivée de courant d'azote, on place 5 millimoles de l'adduit **3** dans 20 ml du benzène. On porte la solution au reflux pendant 3 heures. On élimine le solvant à l'évaporateur rotatif. L'huile obtenue cristallise dans certains cas. Lorsque la cristallisation n'est pas possible, l'huile est purifiée par chromatographie sur colonne avec le gel de silice comme support et l'éther comme éluant. Après évaporation de l'éther, on obtient les imines **4a-4f**.

4a : Rdt = 95%; Analyse C₁₆H₁₅N₃O₂ : Calc. C 68,33; H 5,34; N 14,95. Tr. C 68,35; H 5,32; N 14,90. **4b** : Rdt = 95%; Analyse C₁₇H₁₇N₃O₂ : Calc. C 69,15; H 5,76; N 14,24. Tr. C 69,10; H 5,72; N 14,20. **4c** : F = 134°C (éther); Rdt = 97%; Analyse C₁₈H₁₉N₃O₂ : Calc. C 69,90; H 6,15; N 13,59. Tr. C 69,92; H 6,17; N 13,55. **4d** : Rdt = 97%; Analyse C₁₈H₁₉N₃O₂ : Calc. C 69,90; H 6,15; N 13,59. Tr. C 69,91; H 6,17; N 13,57. **4e** : F = 136°C (éther); Rdt = 93%; Analyse C₂₂H₁₉N₃O₂ : Calc. C 73,95; H 5,32; N 11,76. Tr. C 73,97; H 5,35; N 11,60. **4f** : Rdt = 96%; Analyse C₂₃H₂₁N₃O₂ : Calc. C 74,39; H 5,66; N 11,32. Tr. C 74,42; H 5,70; N 11,32. Tr. C 74,42; H 5,70; N 11,28.

4- Hydrolyse des imines 4

On place dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant 20 millimoles de l'imine **4**. On ajoute 40 ml d'acide chlorhydrique concentré et on porte à reflux pendant 2 heures. Après avoir refroidi la solution, on décante l'huile formée que l'on hydrolyse, à 0°C et sous agitation magnétique pendant 1 heure, avec 20 ml d'une solution de soude 5N. La solution obtenue est extraite au chloroforme, on décante, sèche la phase chloroformique sur sulfate de sodium et l'on concentre. Certaines isoquinolin-3-ones **5** sont solides et cristallisent dans des solvants appropriés, d'autres sont sous forme d'huile et dans ce cas leur purification est réalisée par chromatographie sur colonne avec comme support le gel de silice et le chloroforme comme éluant.

5a : Rdt = 92%; Analyse C₁₀H₁₁NO : Calc. C 74,53; H 6,83; N 8,70. Tr. C 74,50; H 6,82; N 8,69. **5b** : Rdt = 90%; Analyse C₁₂H₁₅NO : Calc. C 76,19; H 7,94; N 7,40. Tr. C 76,10; H 7,90; N 7,35. **5c** : Rdt = 93%; Analyse C₁₃H₁₇NO : Calc. C 76,84; H 8,37; N 6,90. Tr. C 76,90; H 8,35; N 6,85. **5d** : Rdt = 95%; Analyse C₁₃H₁₇NO : Calc. C 76,84; H 8,37; N 6,90. Tr. C 76,90; H 8,40; N 6,83. **5e** : F = 82°C (éther); Rdt = 92%; Analyse C₁₄H₁₉NO : Calc. C 77,42; H 8,75; N 6,45. Tr. C 77,50; H 8,80; N 6,42. **5f** : Rdt = 92%; Analyse C₁₆H₁₅NO : Calc. C 81,01; H 6,33; N 5,91. Tr. C 81,00; H 6,35; N 5,88. **5g** : F = 160°C (éther); Rdt = 95%; Analyse C₁₇H₁₇NO : Calc. C 81,27; H 6,77; N 5,58. Tr. C 81,35; H 6,73; N 5,65. **5h** : F = 156°C (acétate d'éthyle); Rdt = 93%.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lwowski, W.; "Dipolar Cycloaddition Chemistry", Ed. by Padwa, A., Wiley and Sons, New York, 1984, vol. 1, p. 558.
2. Yamada, S.; Hamada, Y.; Ninomiya, K.; Shiori, T. *Tetrahedron Letters*, 1976, 4749-52.
3. Kitane, S.; Berrada, M.; Vebrel, J.; Laude, B. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1985, 94, 163-164.
4. Bailly, A.S.; Morris, T.; Rashid, Z. *J. Chem. Soc. Perkin 1*, 1975, 420-424.
5. a- Kitane, S.; Tshiamala, K.; Laude, B.; Vebrel, J.; Cerutti, E. *Tetrahedron*, 1985, 41, 3737-375
b- Lafquih-Titouani, S.; Soufiaoui, M.; Toupet, L.; Vaultier, M.; Carrié, R. *Tetrahedron*, 1991, 47, 1665-1676.
6. a- Kitane, S.; Sebban, A.; Vebrel, J.; Laude, B. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1989, 98, 105-108.
b- Chekti, R.; Soufiaoui, M.; Toupet, L. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1991, 100, 153-157.
7. Eddaif, A.; Kitane, S.; Soufiaoui, M.; Mison, P. *Tetrahedron Letters*, 1991, 30, 3699-3700.
8. Soufiaoui, M.; Syassi, B.; Daou, B.; Baba, N. *Tetrahedron Letters*, 1991, 30, 3709-3710.
9. a- Kitane, S.; Mercier, R.; Tshiamala, K.; Vebrel, J.; Laude, B.; Shldrick, G. *Acta. Cryst.*, 1986, 42, 1844-1846.
b- Stambouli, A.; Chastrette, M.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron Letters*, 1991, 30, 1723-24.
10. Venkov, A.P.; Mollow, N.R. *Synthesis*, 1982, 216-217.
11. Tikk, T.; Toth, G.; Deak, G. *Acta. Chim. Hung.*, 1983, 114, 355-360.
12. Nara Si Mhan N.S.; Mali, R.S.; Kulkarni, B.K. *Synthesis*, 1985, 114-116.
13. Kunstmann, R.; Cranzer, R., GP. (DOS) 2309367 (1974) Fabwerke Hœchst; *Chem. Abst.*, 1975, 82, 4141.
14. Deak, G.; Gall-Istok, K.; Strerck, L. *Acta. Chim. Acad. Sci. Hung.*, 1976, 88, 87-92.
15. Finkelstein, J.; Brossi, A. *J. Heterocyclic Chem.*, 1967, 4, 315-18.
16. Deak, G.; Gall-Istok, K.; Hazai, L.; Sterk, L. *Synthesis*, 1975, 393-95.
17. Garden, J.; Hamon, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1966, 556-58.
18. Rosen, G.; Popp, F.D. *Can. J. Chem.*, 1969, 47, 864-66.
19. Shvu, Y.; Taylor, E.G.; Mislow, K.; Raban, M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 4910-17.
20. Mollow, N.P.; Venkov, A.P. *Acta. Chem. Acad. Hung.*, 1978, 98, 315-319.
21. Venkov, A.P.; Mollow, N.P. *Synthesis*, 1978, 62-63.
22. Hazai, H.; Deak, G.; Gyorgy, L.; Doda, M. *Acta. Chim. Sci. Hung.*, 1987, 124, 649-655.
23. Jackman, L.M.; Sternhall, S. *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, Pergamon Press, Second Edition, New York, 1969.
24. Gibert, J.P.; Jacquier, R.; Petrus, C.; Petrus, F. *Tetrahedron Letters*, 1974, 755-57.
25. Elguero, J.; Marzin, C.; Tizane, D. *Org. Mag. Res.*, 1969, 1, 249-75.
26. Kitane, S.; Berrada, M.; Vebrel, J.; Laude, B. *C.R. Acad. Sci. Paris*, 1983, 297, 487-489.
27. Noelting, R.; Michel, O., *Ber.* 1893, 26, 86-97.
28. Cremllyn, R.J.W. *Aust. J. Chem.*, 1973, 26, 1591-93.